

no translation



claims relevant 1-6, 11, 12



PCT
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : A61K 31/575 // (A61K 31/575, 31:57)	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 94/27610 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 8. December 1994 (08.12.94)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP94/01756 (22) Internationales Anmeldedatum: 30. Mai 1994 (30.05.94) (30) Prioritätsdaten: P 43 18 371.9 28. Mai 1993 (28.05.93) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AKTIENGESellschaft [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13342 Berlin (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MICHNA, Horst [DE/DE]; Temmeweg 33b, D-14089 Berlin (DE). SCHNEIDER, Martin [DE/DE]; Schluchseestrasse 6a, D-13469 Berlin (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, CN, CZ, FI, HU, JP, KR, NO, NZ, PL, RU, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(54) Title: AGENTS CONTAINING A COMPOUND WITH AN ANTI-ANDROGEN EFFECT AND A COMPOUND WITH A COMPETITIVE, PROGESTERONE-ANTAGONISTIC EFFECT (54) Bezeichnung: MITTEL, ENTHALTEND EINE VERBINDUNG MIT ANTIANDROGENER SOWIE EINE VERBINDUNG MIT KOMPETITIVER, PROGESTERONANTAGONISTISCHER WIRKUNG (57) Abstract Agents contain at least one compound with an anti-androgen effect (AA) as well as at least one compound with a competitive, progesterone-antagonistic effect (PA). These agents are suitable for preparing medicaments for the prophylaxis and therapy of prostate carcinoma and benign prostate hyperplasia (BPH). Also disclosed is the use of at least one compound with a PA effect to prepare medicaments for the prophylaxis and therapy of BPH. (57) Zusammenfassung Die Erfindung betrifft Mittel enthaltend mindestens eine Verbindung mit antiandrogener (AA) sowie mindestens eine Verbindung mit kompetitiver, progesteronantagonistischer (PA) Wirkung. Diese Mittel sind zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und zur Behandlung des Prostatakarzinoms sowie der benignen Prostatahyperplasie (BPH) geeignet. Die Erfindung betrifft außerdem die Verwendung mindestens einer Verbindung mit PA-Wirkung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und zur Behandlung der BPH.		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Mittel, enthaltend eine Verbindung mit antiandrogener sowie eine Verbindung mit kompetitiver, progesteronantagonistischer Wirkung

Die vorliegende Erfindung betrifft Mittel, enthaltend mindestens eine Verbindung mit antiandrogener (AA) sowie mindestens eine Verbindung mit kompetitiver, progesteronantagonistischer (PA) Wirkung. Sie betrifft insbesondere Mittel der angegebenen Art zur Prophylaxe und zur Behandlung des Prostatakarzinoms sowie der benignen Prostatahyperplasie (BPH).

Bereits bevor brauchbare Antiandrogene zur Verfügung standen, wurde von Dorfman postuliert, daß systemisch wirksame Antiandrogene von großem Nutzen in der Therapie von androgenabhängigen Tumoren der Prostata sein könnten. Durch eine multizentrische kontrollierte Studie Ende der 70er Jahre wurde unter Beachtung rationaler Einschlusskriterien und differenzierter Verlaufsuntersuchungen (das Prostatakarzinom ist nur zeitweise und partiell androgenabhängig) klar bestätigt, daß die Therapie mit Cyproteronacetat, welches als Standardantiandrogen gilt, eine gute und vorteilhafte Alternative zu anderen palliativen Verfahren in der Therapie des inoperablen metastasierten Prostatakarzinoms darstellt.

Bei der Prostatahyperplasie handelt es sich um eine gutartige Vergrößerung der Prostata, die von der sogenannten "inneren" Prostata ihren Ausgang nimmt. Die Beschwerden sind vor allem auf die auftretenden Obstruktionen der Harnröhre zurückzuführen. Die Blasenentleerung ist erschwert, und es kommt zu Restharnretentionen. Ohne operativen Eingriff kann es zu Harnstoffvergiftungen kommen.

Bei der Vergrößerung der Prostata sind in wechselndem Ausmaß Interstitium (Stroma) und Epithel beteiligt. Als Ursache kann u.a. eine Verschiebung des Östrogen/Androgen-Verhältnisses zugunsten der Östrogene angesehen werden. In verschiedenen Untersuchungen hat sich gezeigt, daß bei älteren Männern die Serumtestosteronkonzentrationen abfallen; gleichzeitig nimmt der Anteil an SHBG (sex hormone binding globuline, spezifisches Transportprotein für Steroide) zu, so daß die biologische Verfügbarkeit an Androgenen noch weiter abnimmt.

- 2 -

Auch für die Behandlung der Prostatahyperplasie ist die Verwendung der gestagen und antiandrogen wirksamen Ester des 6-Chlor-17-hydroxy-1 α ,2 α -methylen-pregna-4,6-dien-3,20-dions (Cyproteronester, u.a. Cyproteronacetat) schon beschrieben (US-A-3,423,507). Es hat sich jedoch gezeigt, daß unter dieser Behandlung nur eine teilweise Rückbildung der Hyperplasie eintritt.

Auch Kombinationen verschiedener Antihormone bzw. Hormonsynthesehemmer gehören zur Behandlung der Prostatahyperplasie zum Stand der Technik, beispielsweise Kombination eines Aromatasehemmers mit einem Antiandrogen (DE-A-31 21 152), eines Antiöstrogens mit einer antiandrogen wirkenden Substanz (DE-A-28 17 157) oder eines Aromatasehemmers mit einem 5 α -Reduktasehemmer (WO87/05216; WO91/00731; WO92/18132).

In bestimmten Modellen zur Untersuchung des Prostatakarzinoms wurde bei alleiniger Gabe eines kompetitiven Progesteronantagonisten eine wirksame Hemmung des Tumorstwachstums beobachtet [Betty Mobbs, I. Johnson, J. of Steroid. Biochem. Mol. Biol., 39, S. 713-722, 1991; Tumormodell: R3327H; Testsubstanz: 11 β -[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17 β -hydroxy-17 α -propinyl-4,9(10)-estradien-3-on (RU-486, EP-A-0 057 115)].

Es existieren androgen-unabhängige Prostatakarzinomsubtypen, die auf die alleinige Gabe eines Antiandrogens nicht ansprechen. Die Monotherapie von Prostatakarzinomen ist deshalb nicht zufriedenstellend.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, Arzneimittel bereitzustellen, die eine effektive Therapie von Prostatakarzinomen und überhaupt auch solcher, die androgen-unabhängig geworden sind, ermöglichen. Gleichzeitig wäre es wünschenswert, wenn ein solches Mittel auch zur Prophylaxe und Therapie der benignen Prostatahyperplasie geeignet wäre.

Derartige Arzneimittel werden durch die vorliegende Erfindung zur Verfügung gestellt.

Es wurde nunmehr gefunden, daß bei einer Behandlung eines Prostatakarzinoms mit einer Kombination mindestens einer Verbindung mit antiandrogener und mindestens einer Verbindung mit kompetitiver, progesteronantagonistischer Wirkung das Tumorstwachstum des - auch androgen-unabhängig gewordenen - Prostatakarzinoms stärker gehemmt wird als es der Summe der Einzelwirkungen von AA und PA entsprechen würde.

- 3 -

Bei der Behandlung der Prostatahyperplasie (BPH) mit dem erfindungsgemäßen Mittel tritt eine stärkere Reduzierung der Größe der hyperplastisch vergrößerten Prostata ein als bei der Monotherapie mit einem Antiandrogen.

Das erfindungsgemäße Mittel verfügt also bei den angegebenen Indikationen über einen synergistischen Effekt. Eine (pharmazeutisch wirksame) Kombination enthaltend AA und PA war bisher noch nicht bekannt.

Die vorliegende Erfindung betrifft auch die Verwendung mindestens einer Verbindung mit antiandrogener (AA) sowie mindestens einer Verbindung mit kompetitiver, progesteron-antagonistischer (PA) Wirkung zur Herstellung von Arzneimitteln.

Insbesondere betrifft die Erfindung die Verwendung vorstehend genannter Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und zur Behandlung des Prostatakarzinoms und zur Prophylaxe und zur Therapie der benignen Prostatahyperplasie (BPH).

Die alleinige Verwendung einer Verbindung mit kompetitiver, progesteronantagonistischer (PA) Wirkung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie (BPH) ist bisher nicht bekannt.

Die vorliegende Erfindung betrifft daher auch die Verwendung mindestens einer Verbindung mit kompetitiver, progesteronantagonistischer (PA) Wirkung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und Behandlung der BPH.

Für die alleinige Verwendung mindestens einer Verbindung mit PA-Wirkung zur Herstellung eines derartigen Arzneimittels gelten alle die bei der Kombination gemachten Angaben für diese Einzelkomponente, insbesondere bezüglich Dosis, beispielhafter Verbindungen und Formulierungsmöglichkeiten.

- 4 -

Das Gewichtsverhältnis beider Komponenten des erfindungsgemäßen Mittels kann bei der Anwendung für die beiden beschriebenen Indikationen in weiten Grenzen variiert werden.

So können sowohl gleiche Mengen AA und PA als auch ein Überschuß einer der beiden Komponenten in dem Mittel vorhanden sein. AA und PA werden gemeinsam, getrennt, gleichzeitig und/oder zeitlich abgestuft, in einem Gewichtsverhältnis von 1:40 bis 25:1, vorzugsweise 1:1 bis 5:1, und insbesondere 1:1 bis 2:1 verwendet. Die gleichzeitige Gabe ist bevorzugt.

Auch eine sequentielle Behandlung mit den beiden Komponenten AA und PA der erfindungsgemäßen Kombination ist möglich. Die als zweite gegebene Komponente kann dabei zu jeder Zeit nach Gabe der zuerst applizierten Komponente gegeben werden, solange sie noch im zu behandelnden Patienten gleichzeitig mit einer wirksamen Menge der zuerst applizierten Komponente bioverfügbar wird. Beispielsweise kann zuerst die antiandrogene Komponente und dann die PA-Komponente gegeben werden.

Das Behandlungsschema für einen an einem Prostatakarzinom oder an BPH leidenden Patienten kann auch so aussehen, daß als erste Behandlungsmaßnahme eine Monotherapie mit einem Antiandrogen durchgeführt wird, und zwar über einen Zeitraum von mehreren Wochen, bis keine weitere Wachstumshemmung des Prostatakarzinoms mehr erzielt wird. Daran anschließend erfolgt die Behandlung mit PA alleine oder AA und PA in Kombination, gleichzeitig oder sequentiell.

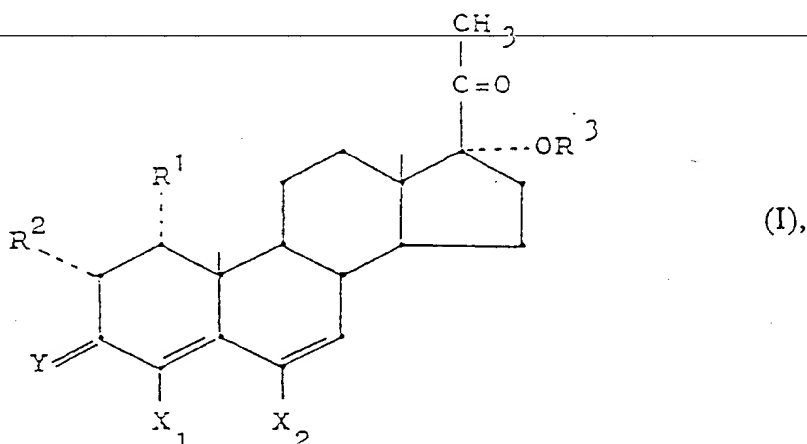
Die Behandlung mit der erfindungsgemäßen Kombination erfolgt so lange, bis wiederum keine weitere Wachstumshemmung mehr beobachtet wird.

- 5 -

Bei der gleichzeitigen Behandlung werden AA und PA in einer Dosiseinheit oder in getrennten Dosiseinheiten appliziert.

Als Verbindung mit antiandrogener Wirkung kommen alle Verbindungen infrage, die als kompetitive Antiandrogene wirken, d.h. solche, die ihre AA-Wirkung durch starke Affinität zum Androgenrezeptor vermitteln. Diese Verbindungen mit AA-Wirkung können sowohl steroidalen Ursprungs als auch Nichtsterioide sein.

Als Steroide kommen beispielsweise die Verbindungen der allgemeinen Formeln I und II in Betracht:



worin

R^1 und R^2 jedes für sich ein Wasserstoffatom oder beide gemeinsam eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung oder die Methylgruppe,

R^3 den Acylrest einer in der Steroidchemie gebräuchlichen Säure,

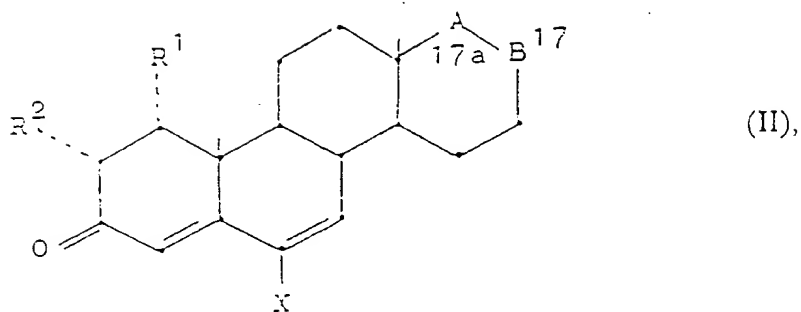
Y ein Sauerstoffatom oder die Gruppe H, OR⁴ mit R⁴ in der Bedeutung von Wasserstoff, Acyl oder Alkyl,

X_1 ein Wasserstoff- oder Chloratom und

X_2 ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom

bedeuten.

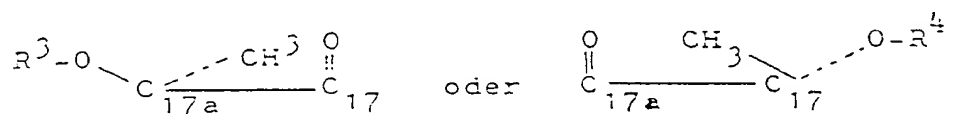
- 6 -



worin

R^1 und R^2 jedes für sich Wasserstoff oder beide gemeinsam die Methylengruppe,
 X Wasserstoff, Fluor oder Chlor und

A-B



wobei

R^3 und R^4 den Acylrest einer in der Steroidchemie gebräuchlichen Säure darstellen.

bedeuten.

- 7 -

Unter der Bezeichnung Acylrest sollen die Reste der in der Steroidchemie zur Veresterung sekundärer und tertiärer Hydroxygruppen gebräuchlichen Säuren verstanden werden. Bevorzugt sind aliphatische Carbonsäuren mit 1 - 8 Kohlenstoffatomen, wie zum Beispiel Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Valeriansäure, Isovaleriansäure, Capronsäure, Önanthsäure usw. Die Ester der Essigsäure sind besonders bevorzugt.

Unter Alkyl sollen niedere Alkylgruppen mit 1 - 5 Kohlenstoffatomen verstanden werden, wobei die Methylgruppe bevorzugt ist.

Typische Verbindungen der allgemeinen Formel I sind die 17-Ester von zum Beispiel
6-Chlor-17-hydroxy-1 α ,2 α -methylen-pregna-4,6-dien-3,20-dion;
6-Chlor-17-hydroxy-pregna-4,6-dien-3,20-dion;
6-Chlor-17-hydroxy-pregna-1,4,6-trien-3,20-dion;
6-Chlor-3 ξ ,17-dihydroxy-1 α ,2 α -methylen-pregna-4,6-dien-20-on;
6-Chlor-3 ξ -methoxy-17-hydroxy-1 α ,2 α -methylen-pregna-4,6-dien-20-on;
6-Fluor-17-hydroxy-1 α ,2 α -methylen-pregna-4,6-dien-3,20-dion;
17-Hydroxy-1 α ,2 α -methylen-pregna-4,6-dien-3,20-dion und
4,6-Dichlor-17-hydroxy-1 α ,2 α -methylen-pregna-4,6-dien-3,20-dion.

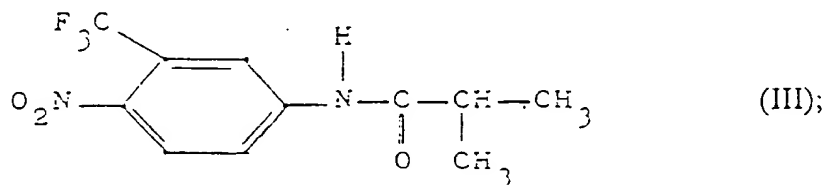
Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind
6-Chlor-17-hydroxy-1 α ,2 α -methylen-pregna-4,6-dien-3,20-dion-acetat (Cyproteronacetat)
und
6-Chlor-17-hydroxy-pregna-4,6-dien-3,20-dion-acetat (Chlormadinonacetat).

Typische Verbindungen der allgemeinen Formel II sind zum Beispiel
6-Chlor-17 β -acetoxy-17 α -methyl-1 α ,2 α -methylen-D-homo-4,6-androstadien-3,17-dion
und
6-Chlor-17 α -acetoxy-17 β -methyl-1 α ,2 α -methylen-D-homo-4,6-androstadien-3,17 α -dion.

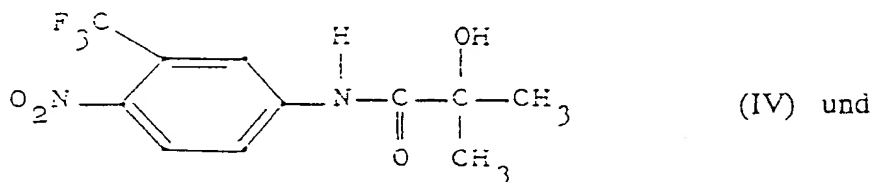
Ebenso kommen die in den Patentanmeldungen EP-A-0 207 375 und WO-A-92/00992 beschriebenen Steroidopyrazole und -triazole in Betracht, beispielsweise das
(5 α ,17 α)-1'-(Methylsulfonyl)-1'H-pregn-20-yno-(3,2-c)-pyrazol-17-ol;
4,17 α -Dimethyl-1'-mesyl-1'H-androst-4-eno[3,2-c]-pyrazol-17 β -ol;
1'-Mesyl-17 α -methyl-1'H-androsta-4,15-dieno[3,2-c]-pyrazol-17 β -ol;
6,6-Ethylen-1'-mesyl-17 α -methyl-1'H-androst-4-eno[3,2-c]-pyrazol-17 β -ol;
7 α ,17 α -Dimethyl-1'-mesyl-1'H-androst-4-eno[3,2-c]-pyrazol-17 β -ol;
2'-Mesyl-17 α -methyl-2'H-triazolo[4',5':2,3]-androsta-4,15-dien-17 β -ol.

- 8 -

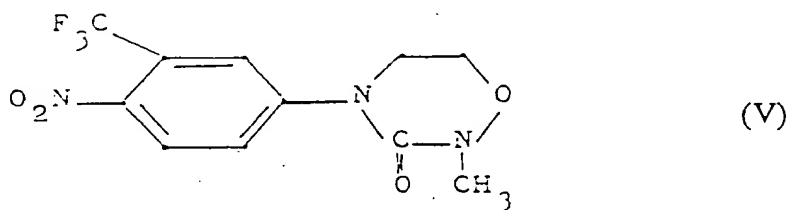
Als nichtsteroidale Antiandrogene kommen beispielsweise die Verbindungen 2-Methyl-N-[4-nitro-3-(trifluoromethyl)-phenyl]-propionamid (Flutamid)



2-Hydroxy-2-methyl-N-[4-nitro-3-(trifluoromethyl)-phenyl]-propionamid



2-Methyl-4-[4-nitro-3-(trifluoromethyl)-phenyl]-5,6-dihydro-2H-1,2,4-oxadiazin-3-on



5,5-Dimethyl-3-[4-nitro-3-(trifluoromethyl)-phenyl]-2,4-imidazolidindion;
5-[(3-Chlorophenyl)-(1H-imidazol-1-yl)-methyl]-H-benzimidazol; Hydrochlorid,
(RS)-4'-Cyano-3-[(4-fluorophenyl)-sulfonyl]-2-hydroxy-2-methyl-3'-(trifluoromethyl)-
propionanilid

infrage.

Diese Aufzählung der Antiandrogene ist nicht abschließend.

Auch 5 α -Reduktasehemmer, die die Umwandlung von Testosteron in Dihydrotestosteron unterbinden, kommen erfindungsgemäß als Verbindung mit AA-Wirkung in Betracht.

Die Verbindungen mit antiandrogener Wirksamkeit werden in Mengen von etwa 1 bis 500 mg Cyproteronacetat, vorzugsweise 50 bis 500 mg, pro Tag oder einer wirk-äquivalenten Menge eines anderen Antiandrogens verabreicht.

Als Verbindungen mit kompetitiver, progesteron-antagonistischer Wirkung (PA) kommen alle Verbindungen infrage, die eine starke Affinität zum Progesteronrezeptor besitzen und keine eigene (Gestagenrezeptor) gestagene Aktivität zeigen. Als kompetitive Progesteron-antagonisten kommen beispielsweise folgende Steroide infrage:

11 β -[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17 α -hydroxy-17-(3-hydroxy-propyl)-13 α -methyl-4,9(10)-gonadien-3-on (Onapriston; EP-A-0 129 499);

11 β -[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17 β -hydroxy-17 α -propinyl-4,9(10)-estradien-3-on (RU-38486);

11 β -[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17 β -hydroxy-18-methyl-17 α -propinyl-4,9(10)-estradien-3-on und

11 β -[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17 α β -hydroxy-17 α -propinyl-D-homo-4,9(10), 16-estratrien-3-on (alle EP-A-0 057 115);

ferner

11 β -p-(Methoxyphenyl)-17 β -hydroxy-17 α -ethinyl-4,9(10)-estradien-3-on

[Steroids 37 (1981), 361-382];

11 β -(4-Acetylphenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(prop-1-ynyl)-4,9(10)-estradien-3-on

(EP-A 0 190 759) sowie

die in der EP-A 0 277 676 beschriebenen 11 β -Aryl-14 β -estradiene und -triene, die

19,11 β -überbrückten sowie die 19,11 β -überbrückten 8,9-En-Steroide, die Gegenstand der EP-A 0 283 428 bzw. WO 92/09618 sind, das in DE-A 42 16 003 beschriebene

11 β ,19-[4-(4-Cyanphenyl)-o-phenylen]-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4-androsten-3-on und

11 β ,19-[4-(3-Pyridinyl)-o-phenylen]-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4-androsten-3-on,

die aus der EP-A 0 289 073 hervorgehenden 11 β -Aryl-6-alkyl (bzw. 6-alkenyl oder 6-alkinyl)-estradiene und -pregnadiene und die aus der EP-A 0 321 010 bekannten 11 β -Aryl-7-methyl (bzw. 7-ethyl)-estradiene sowie die 10 β -H-Steroide der EP-A 0 404 283.

Diese Aufzählung ist nicht abschließend; auch andere in den genannten Veröffentlichungen beschriebene kompetitive Progesteronantagonisten sowie solche aus hier nicht genannten Veröffentlichungen sind geeignet.

- 10 -

Die Dosierung der Verbindungen mit kompetitiver, progesteron-antagonistischer Wirkung liegt bei den Indikationen Prostatakarzinom und benigne Prostatahyperplasie bei 20 - 200 mg Onapriston pro Tag oder einer wirkäquivalenten Menge einer anderen Verbindung mit PA-Wirkung.

Die Wirkstoffe können mit den in der galenischen Pharmazie üblichen Zusätzen, Träger-substanzen und/oder Geschmackskorrigentien nach an sich bekannten Methoden zu den üblichen Applikationsformen verarbeitet werden.

Für die bevorzugte orale Applikation kommen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Suspensionen oder Lösungen infrage.

Für die parenterale, insbesondere intramuskuläre Applikation sind ölige Lösungen, wie zum Beispiel Sesamöl- oder Rizinusöllösungen, geeignet. Zur Erhöhung der Löslichkeit können Lösungsvermittler, wie zum Beispiel Benzylbenzoat oder Benzylalkohol, zugesetzt werden.

Die wie oben angegeben formulierten Arzneimittel enthalten für die orale Applikation vorzugsweise 10 mg bis 100 mg Onapriston und 50 mg bis 100 mg Cyproteronacetat bzw. jeweils die wirkäquivalenten Dosen eines anderen kompetitiven Progesteronantagonisten und Antiandrogens.

Beispiel 1Zusammensetzung einer AA-Tablette zur oralen Applikation

50,0 mg	Cyproteronacetat
120,0 mg	Laktose
50,0 mg	Maisstärke
2,5 mg	Polyvinylpyrrolidon 25
2,0 mg	Aerosil
<u>0,5 mg</u>	Magnesiumstearat
225,0 mg	Gesamtgewicht
=====	

Beispiel 2Zusammensetzung einer PA-Tablette zur oralen Applikation

50,0 mg	Onapriston
115,0 mg	Laktose
55,0 mg	Maisstärke
2,5 mg	Polyvinylpyrrolidon 25
2,0 mg	Aerosil
<u>0,5 mg</u>	Magnesiumstearat
225,0 mg	Gesamtgewicht
=====	

Beispiel 3Zusammensetzung einer AA-/PA-Tablette zur oralen Applikation

50,0 mg	Cyproteronacetat
50,0 mg	Onapriston
110,0 mg	Laktose
50,0 mg	Maisstärke
2,5 mg	Polyvinylpyrrolidon 25
2,0 mg	Aerosil
<u>0,5 mg</u>	Magnesiumstearat
264,0 mg	Gesamtgewicht der Tablette, die in üblicher Weise auf
=====	einer Tablettenpresse hergestellt wird. Gegebenenfalls
	können auch die erfindungsgemäßen Wirkstoffe mit
	jeweils der Hälfte der oben angegebenen Zusätze
	getrennt zu einer Zweischichttablette gepreßt werden.

Beispiel 4Zusammensetzung einer öligen AA-/PA-Lösung

50,0 mg	Cyproteronacetat
50,0 mg	Onapriston
353,4 mg	Rizinusöl
<u>618,6 mg</u>	Benzylbenzoat
1072,0 mg	= 1 ml
=====	

Die tumorhemmende Wirkung des erfindungsgemäßen Mittels wird am androgen-abhängigen R3327H-Prostatacarcinom der Ratte überprüft:

Das R3327H-Prostatacarcinom wurde als spontaner Tumor in der dorsalen Prostata einer Copenhagen (Cop)-Ratte aufgefunden und seriell weitertransplantiert. Der Tumor ist androgenabhängig, d.h. Kastration von Tieren mit etablierten Tumoren hemmt das Tumorstadium nahezu vollständig. Nach einigen Monaten tritt allerdings erneutes Wachstum ein (sog. "relapse"). Der R3327H-Tumor enthält Androgen- und Östrogenrezeptoren sowie 5 α -Reduktase. Er ist von seinem Ansprechen auf Antiandrogene, Östrogene oder LHRH-Analoga sowie histologisch dem menschlichen Prostatacarcinom sehr ähnlich und daher ein nahezu ideales Tumormodell zur Entwicklung neuer Prostatacarcinomtherapeutika.

Versuchsdurchführung

Tiermaterial

7 bis 10 Wochen alte männliche Cop oder Cop-Fischer-Ratten:
Standardhaltungsbedingungen

Formulierung und Applikation der Testsubstanz

Die Testsubstanzen werden in Benzylbenzoat + Rizinusöl (1 + 4) gelöst und die einmalige Dosis in einem Volumen von 0,1 ml/100 Körpergewicht s.c. oder p.o. appliziert. Bei oraler Anwendung wird die Testsubstanz in einer Trägerflüssigkeit (85 mg Myrj in 100 ml 0,9 % w/v NaCl-Lösung) suspendiert und die Tagesdosis in einem Volumen 0,1 mg/100 g Körpergewicht verabreicht. Die Therapie wird bei einer Tumorgroße von 10 - 25 mm² (ca. 8 bis 10 Wochen nach Implantation) begonnen und über 6 bis 8 Wochen 6 mal wöchentlich durchgeführt.

Tumorstammerhaltung

Tumorfragmente von 2 mm Kantenlänge werden intakten Ratten beidseitig inguinal s.c. implantiert. Je nach Wachstum des Tumors wird alle 4 - 6 Monate eine neue Stammerhaltung begonnen.

Versuchsansatz

Mindestens 3 verschiedene Tumoren werden Tieren der Stammerhaltung entnommen, in Stücke von 2 mm Kantenlänge geschnitten und wie oben beschrieben implantiert. Die Ratten werden zu Gruppen von 7 - 10 Tieren randomisiert. Eine Gruppe wird zur Kontrolle der Androgenabhängigkeit zu Therapiebeginn kastriert. Das Tumorwachstum wird durch Ermittlung der Tumorfläche mittels einer Schiebelehre bestimmt. Die Tumorfläche errechnet sich aus dem Produkt des längsten und des darauf senkrecht stehenden Durchmessers des Tumors. Zu Versuchsende werden die Tiere getötet, die Tumoren, Prostata, Samenblasen und Hoden herauspräpariert und gewogen.

Auswertung

Mittelwerte \pm SE von Tumorflächen, Tumorgewichten und gegebenenfalls Organ-
gewichten werden ermittelt. Der Wachstumsverlauf der Tumoren wird graphisch
dargestellt.

Die statistische Auswertung erfolgt mit dem Dunnett-Test.

Die beobachtete Tumorwachstumshemmung bzw. Remission der Tumoren bei Behandlung mit dem erfindungsgemäßen Mittel ist derjenigen der Summe aus den jeweiligen Monotherapien mit AA und PA überlegen.

Patentansprüche

- 1.) Mittel enthaltend mindestens eine Verbindung mit antiandrogener (AA) sowie mindestens eine Verbindung mit kompetitiver, progesteronantagonistischer (PA) Wirkung.
 - 2.) Mittel nach Anspruch 1 zur Prophylaxe und zur Behandlung des Prostatakarzinoms.
 - 3.) Mittel nach Anspruch 1 zur Prophylaxe und zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie (BPH).
-
- 4.) Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß AA und PA in einem Gewichtsverhältnis von 1:40 bis 25:1 stehen.
 - 5.) Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß AA und PA in getrennten Dosiseinheiten vorliegen.
 - 6.) Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß AA und PA in einer gemeinsamen Dosiseinheit vorliegen.
 - 7.) Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es
6-Chlor-17-hydroxy-1 α ,2 α -methylen-pregna-4,6-dien-3,20-dion-acetat
6-Chlor-17-hydroxy-pregna-4,6-dien-3,20-dion-acetat;
(5 α ,17 α)-1'-(Methylsulfonyl)-1'H-pregn-20-yno-(3,2-c)-pyrazol-17-ol;
4,17 α -Dimethyl-1'-mesyl-1'H-androst-4-eno[3,2-c]-pyrazol-17 β -ol;
1'-Mesyl-17 α -methyl-1'H-androsta-4,15-dieno[3,2-c]-pyrazol-17 β -ol;
6,6-Ethylen-1'-mesyl-17 α -methyl-1'H-androst-4-eno[3,2-c]-pyrazol-17 β -ol;
7 α ,17 α -Dimethyl-1'-mesyl-1'H-androst-4-eno[3,2-c]-pyrazol-17 β -ol;
2'-Mesyl-17 α -methyl-2'H-triazolo[4',5':2,3]-androsta-4,15-dien-17 β -ol;
2-Methyl-N-[4-nitro-3-(trifluoromethyl)-phenyl]-propionamid;
5,5-Dimethyl-3-[4-nitro-3-(trifluoromethyl)-phenyl]-2,4-imidazolidendion;
5-[(3-Chlorophenyl)-(1H-imidazol-1-yl)-methyl]-H-benzimidazol; Hydrochlorid,
(RS)-4'-Cyano-3-[(4-fluorophenyl)-sulfonyl]-2-hydroxy-2-methyl-3'-(trifluoromethyl)-propionanilid
als antiandrogen wirksame Verbindung enthält.

- 8.) Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es
11 β -[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17 α -hydroxy-17-(3-hydroxy-propyl)-13 α -methyl-4,9(10)-gonadien-3-on (Onapriston; EP-A-0 129 499);
11 β -[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17 β -hydroxy-17 α -propinyl-4,9(10)-estradien-3-on. (RU-38486);
11 β -(4-Acetylphenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(prop-1-inyl)-4,9(10)-estradien-3-on (EP-A 0 190 759);
11 β ,19-[4-(4-Cyanphenyl)-o-phenylen]-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4-androsten-3-on;
11 β ,19-[4-(3-Pyridinyl)-o-phenylen]-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4-androsten-3-on
als Verbindung mit kompetitiver, progesteronantagonistischer Wirkung enthält.
- 9.) Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es 50 bis 500 mg Cyproteronacetat oder eine wirkäquivalente Menge einer anderen Verbindung mit androgener Wirkung (AA) als tägliche Dosiseinheit enthält.
- 10.) Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es 20 bis 200 mg Onapriston (11 β -[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17 α -hydroxy-17 β -(3-hydroxypropyl)-18 α -methyl-4,9(10)-gonadien-3-on oder eine wirkäquivalente Menge einer anderen Verbindung mit kompetitiver, progesteronantagonistischer Wirkung (PA) als tägliche Dosiseinheit enthält.
- 11.) Verwendung des Mittels gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und zur Behandlung des Prostatakarzinoms.
- 12.) Verwendung des Mittels gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie (BPH).
- 13.) Kombinierte Verwendung mindestens einer Verbindung mit antiandrogener (AA) sowie mindestens einer Verbindung mit kompetitiver, progesteronantagonistischer (PA) Wirkung zur Herstellung von Arzneimitteln.
- 14.) Kombinierte Verwendung von AA sowie PA nach Anspruch 13 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und zur Behandlung des Prostatakarzinoms.

- 17 -

- 15.) Kombinierte Verwendung von AA sowie PA nach Anspruch 13 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie (BPH).
 - 16.) Verwendung mindestens einer Verbindung mit kompetitiver, progesteronantagonistischer (PA) Wirkung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie (BPH).
-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 94/01756

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 5 A61K31/575 //(A61K31/575,31:57)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 5 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO,A,91 00733 (ENDORECHERCHE INC.) 24 January 1991 see abstract ---	1-16
A	WO,A,92 10194 (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT) 26 June 1992 see page 4, line 4 - line 9 -----	1-16

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

* & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 September 1994

Date of mailing of the international search report

10. 10. 94

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Leherte, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 94/01756

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: 1-16
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
Due to the large number of compounds encompassed by the formulation of
the claims, the search has been limited to the general inventive concept and
to the substances mentioned in the examples in the description.
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.
PCT/EP 94/01756

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9100733	24-01-91	AU-A- 5851690	06-02-91
		AU-B- 6342594	21-07-94
		CA-A- 2062792	08-01-91
		EP-A- 0595796	11-05-94
		JP-T- 4506799	26-11-92

WO-A-9210194	25-06-92	DE-A- 4039561	09-07-92
		CN-A- 1063040	29-07-92

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 5 A61K31/575 //(A61K31/575,31:57)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 5 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO,A,91 00733 (ENDORECHERCHE INC.) 24. Januar 1991 siehe Zusammenfassung ----	1-16
A	WO,A,92 10194 (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT) 26. Juni 1992 siehe Seite 4, Zeile 4 - Zeile 9 -----	1-16

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

27. September 1994

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

10.10.94

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Leherte, C

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
 weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☒ Ansprüche Nr. 1-16
 weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
 IN ANBETRACHT DER GROSSEN ANZAHL VON VERBINDUNGEN, DIE IN DER FORMULIERUNG
 DER ANSPRÜCHE BEINHALTET IST, WURDE DIE RECHERCHE AUF DAS
 ALLGEMEINE ERFINDERISCHE KONZEPT UND DIE IN DEN BEISPIELEN DER BESCHREIBUNG
 ERWÄHNTEN SUBSTANZEN BESCHRÄNKT.
3. ☐ Ansprüche Nr.
 weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 94/01756

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO-A-9100733	24-01-91	AU-A- 5851690	06-02-91
		AU-B- 6342594	21-07-94
		CA-A- 2062792	08-01-91
		EP-A- 0595796	11-05-94
		JP-T- 4506799	26-11-92

WO-A-9210194	25-06-92	DE-A- 4039561	09-07-92
		CN-A- 1063040	29-07-92
